

**PCT**WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION  
International Bureau

## INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

<b>(51) International Patent Classification <sup>6</sup> :</b> <b>A61K 35/78</b>		<b>A1</b>	<b>(11) International Publication Number:</b> <b>WO 99/06057</b>
			<b>(43) International Publication Date:</b> 11 February 1999 (11.02.99)
<b>(21) International Application Number:</b> PCT/EP98/04770 <b>(22) International Filing Date:</b> 30 July 1998 (30.07.98)  <b>(30) Priority Data:</b> 197 32 866.0 30 July 1997 (30.07.97) DE 197 32 855.5 30 July 1997 (30.07.97) DE 197 32 822.9 30 July 1997 (30.07.97) DE  <b>(71) Applicant (for all designated States except US):</b> INDENA S.P.A. [IT/IT]; Viales Ortles, 12, I-20139 Milano (IT).  <b>(72) Inventors; and</b> <b>(75) Inventors/Applicants (for US only):</b> BOMBARDELLI, Ezio [IT/IT]; Via Val di Sole, 22, I-20141 Milano (IT). GABETTA, Bruno [IT/IT]; Viale Ortles, 12, I-20139 Milano (IT).  <b>(74) Agents:</b> ZUMSTEIN, F. et al.; Bräuhausstrasse 4, D-80331 Munich (DE).			<b>(81) Designated States:</b> AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).  <b>Published</b> <i>With international search report.</i>
<b>(54) Title:</b> SOYA EXTRACT, PROCESS FOR ITS PREPARATION AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION			
<b>(57) Abstract</b>  A description is given of novel soya extracts having a defined ratio of soya saponins to glucoside isoflavones; processes for their production; and pharmaceutical compositions containing these extracts.			

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号  
特表2001-511455  
(P2001-511455A)

(43) 公表日 平成13年8月14日 (2001.8.14)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テマコード* (参考)
A 6 1 K 35/78		A 6 1 K 35/78	J 4 C 0 8 6
31/704		31/704	4 C 0 8 8
31/7048		31/7048	
A 6 1 P 15/12		A 6 1 P 15/12	
25/32		25/32	
審査請求 有 予備審査請求 有 (全 31 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願2000-504870(P2000-504870)  
(86) (22) 出願日 平成10年7月30日 (1998.7.30)  
(85) 翻訳文提出日 平成12年1月28日 (2000.1.28)  
(86) 国際出願番号 P C T / E P 9 8 / 0 4 7 7 0  
(87) 国際公開番号 W O 9 9 / 0 6 0 5 7  
(87) 国際公開日 平成11年2月11日 (1999.2.11)  
(31) 優先権主張番号 1 9 7 3 2 8 6 6 . 0  
(32) 優先日 平成9年7月30日 (1997.7.30)  
(33) 優先権主張国 ドイツ (D E)  
(31) 優先権主張番号 1 9 7 3 2 8 5 5 . 5  
(32) 優先日 平成9年7月30日 (1997.7.30)  
(33) 優先権主張国 ドイツ (D E)

(71) 出願人 インデナ エッセ ビ ア  
イタリア国 ミラノ ヴィアレ オルトレ  
ス 12  
(72) 発明者 ボムバルデーリ、エツィオ  
イタリア国 イー20141 ミラノ ヴィア  
ヴァル ディ ソーレ 22  
(72) 発明者 ガベッタ、プロノ  
イタリア国 イー20139 ミラノ ヴィア  
レ オルトレス 12  
(74) 代理人 弁理士 金田 暢之 (外2名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 大豆抽出物、その調製方法および医薬組成物

(57) 【要約】

大豆抽出物、その調製の方法および医薬組成物

イソフラボングルコシドに対し、決まった比率の大豆サ  
ボニン含有する新規な大豆抽出物、それらを製造する  
ための方法、およびこれらの抽出物を含有する医薬組成  
物についての記載がなされている。

**【特許請求の範囲】**

【請求項1】 イソフラボングルコシド1重量部当たり0.6から1.5重量部のB群大豆サポニン含有量で、抽出物のイソフラボングルコシド含有量が少なくとも13重量%であることを特徴とする、大豆抽出物。

【請求項2】 イソフラボングルコシド1重量部当たり1重量部のB群大豆サポニン含有量であることを特徴とする、請求項1に記載の大豆抽出物。

【請求項3】 請求項1または2に記載の抽出物を製造するための方法であって、

- a) 脂肪族アルコールまたはこれらのアルコールと水との混合物によって完熟大豆または油を含まない大豆粉末を抽出する工程と、
- b) 工程a)の抽出物を濃縮する工程と、
- c) 脂肪族炭化水素で処理することにより、油状および親油性物質から工程b)の濃縮抽出物を精製する工程と、
- d) 水と混合しない脂肪族アルコールによって活性成分を抽出する工程と、
- e) 工程d)の抽出物を濃縮し、乾燥する工程とを含むことを特徴とする方法

【請求項4】 請求項3に記載の方法の改良形態であって、  
工程b)または工程c)の後に、濃縮したアルコール抽出物を、  
d') 活性成分をポリスチレンベースの吸着樹脂へ吸着させ、  
樹脂を水で洗い流し、エタノールで活性成分を溶離する工程  
上記工程d')に供し、工程e)に続ける改良形態。

【請求項5】 請求項3または4に記載の方法であって、  
f) 工程e)の抽出物を、水と混合するアルコールおよび水の混合物に懸濁し、水と混合しない非プロトン性溶媒でそれを希釈する工程と、  
g) 工程f)の混合物を加熱して完全に溶解させ、それを室温に放置する工程と、  
h) ろ過により、沈殿するB群大豆サポニンを採取する工程と、  
i) 水相から有機相を分離し、有機相を濃縮し、それを乾燥して、イソフラボン成分を製造する工程と、

j) 抽出物を調製するため、工程 h) のサポニンおよび工程 i) のイソフラボンを混合する工程、これらの付加的な工程を含む方法。

【請求項 6】 活性成分として、請求項 1 または 2 に記載の抽出物を含有する医薬組成物。

【請求項 7】 閉経前および閉経後症状を予防または治療するための請求項 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 8】 癌を予防または治療するための請求項 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】 女性における乳癌を予防または治療するための請求項 6 または 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 10】 男性における前立腺癌を予防または治療するための請求項 6 または 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 11】 アルコール中毒症を予防または治療するための請求項 6 に記載の医薬組成物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

## 説明

本発明は、完熟大豆の抽出により、または油を含まない大豆粉末（G l y c i n e m a x (L.) M E R R I L、L e g u m i n o s a eファミリー）から得られる新規な抽出物、その製造およびこれらの抽出物を含有する製剤に関する。イソフラボンおよびサポニンの含有量が決まった比率であることが、この新規な抽出物の特徴である。

## 【0002】

大豆は、タンパク質および無機塩と同様に、それらの地理的起源およびその植物が栽培され、また収穫された条件に依存して異なる量で、糖類およびアミノ酸成分に加えて、サポニンおよびイソフラボン成分を含有することが知られている。

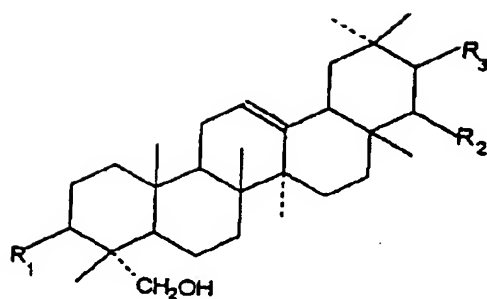
## 【0003】

このサポニン含有物は、それらのトリテルペン成分の化学構造に応じて3種類、すなわち大豆サポニンA、BおよびE群に分類されてきた（O k u b o K. 他、A C S S y m p.、S e r. 546、330ページ、1994年）。

## 【0004】

## 【化1】

(5)



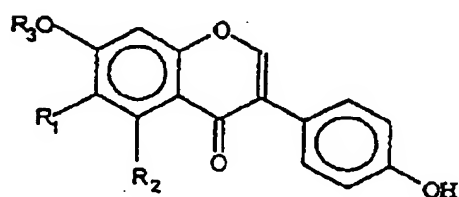
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
A群	糖鎖	糖鎖	OH
B群	糖鎖	OH	H
E群	糖鎖	-O	H

## 【0005】

イソフラボン成分は、糖鎖に結合するアシル基、例えばマロニル基を含むことがあるイソフラボングルコシド（ダイジン、ゲニスチンおよびグリシチン（glycitin））から成る。

## 【0006】

## 【化2】



	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
ダイジン	H	H	D-グルコース
グリシチン	OCH <sub>3</sub>	H	D-グルコース
ゲニスチン	H	OH	D-グルコース
ダイゼイン	H	H	H
グリシテイン	OCH <sub>3</sub>	H	H
ゲニステイン	H	OH	H

## 【0007】

近年に至って刊行された、大豆をベースとする食物を多量に消費する主として東洋の国民に関連する生物医学文献および疫学的情報によれば、これらの食物を多量に用いると女性における閉経前および閉経後症状を軽減する (A. Cassidy、Proceedings of the Nutrition Society、55巻、339～417ページ、1996年)。これらの事実は、未だ明確な科学的根拠を欠くものの、通常は様々な大豆ベースの食物中に存在するイソフラボン・アグリコンのゲニステイン、ダイゼインおよびグリシテインに因るものとされている。

## 【0008】

イソフラボンは通常、植物卵胞ホルモンと見なされており、多くの *in vitro* の研究は、これらの物質が、エストラジオールの活性に比べて500から1000分の1と評価される活性により、哺乳動物の卵胞ホルモンと競合する機構に作用することを明らかにしている (D. A. ShuttおよびR. I. Cox、Journal of Endocrinology、52巻、299～310ページ、1972年)。

## 【0009】

近年に至って刊行された、大豆をベースとする食物を多量に消費する主として東洋の諸国民に関連する更なる生物医学文献および疫学的情報によれば、これらの食物を用いると、女性における乳癌および男性における前立腺癌を大幅に減少させる (A. Nomura、B. E. Henderson、J. Lee、American Journal of Clinical Nutrition、31巻、2020～2025ページ、1978年；T. Hirayama、Diet、Nutrition and Cancer、41～53ページ、1986年、Y. Hayashi、M. Nagao、T. Sugimura、S. Takayama、L. Tomatis、L. W. WattenbergおよびG. N. Wogan編、Tokyo: Japanese Scientific Society Press；R. K. Severson、A. M. Y. Nomura、J. S. Grove、G. N. Stemmerman、Cancer

Research、49巻、1857～1860ページ、1989年)。また、これらの事実は、未だ明確な科学的根拠を欠くものの、通常は様々な大豆ベースの食物中に存在するイソフラボン・アグリコンのゲニステイン、ダイゼインおよびグリシテインに因るものとされている。

#### 【0010】

これらのイソフラボンは、腫瘍細胞の増殖において役割を果たしていると思われる酵素であるプロテインキナーゼ、具体的にはチロシンキナーゼと相互作用する能力に関して、*in vitro*モデルにおいて検討されてきた。

#### 【0011】

最近になって、閉経前および閉経後症状の予防的治療のため、また、癌の予防的治療のために大豆抽出物をベースとする医薬を調製する多くの試みがなされてきた。いくつかの特許および特許出願が、大豆または大豆もやし中に存在するイソフラボングルコシドの化学的または酵素的加水分解によって得られる新規な大豆抽出物の組成物について記載している (Kikkoman Corp.、J-08291191; Kikkoman Corp.、J-07173148; Kelly GE WO-9323069; Kikkoman Corp.、J-0511707566)。これらの公報は全て、高濃度のイソフラボンの調製、ならびに閉経前および閉経後障害の抑制、および抗腫瘍活性に関する活性のみに関するものである。

#### 【0012】

前述の抽出物とは対照的に、イソフラボングルコシドおよびB群大豆サポニンを決まった比率で含有する抽出物は、閉経前および閉経後症状の予防または治療および癌の予防または治療のいずれに関しても、イソフラボン単独に比べて顕著により活性であることが見いだされた。

#### 【0013】

本発明の抽出物に関連する他の態様は、アルコール中毒およびアルコール依存または飲酒癖に関するものである。これらは、「アルコール中毒症」という用語でまとめられ、現代社会全体に深刻な問題を形成する現象である (Gessa G. L.、*「Bisogno compulsivo di bere e p*



rincipio del piacere」(飲酒する衝動および快楽原理)、Medicina delle tossicodipendenze (薬物依存症の医学)、II、5ページ、1994年)。例えば、イタリアでは、人口の9%以上(約500万人)が大酒飲みであり、100万人以上はアルコール依存症である(Calamo-Spechhia F. P.、「Epidemiologia dell'alcolismo in Italia」(イタリアにおけるアルコール中毒症の疫学)、Atti del VII Congresso Nazionale della S. I. A. (S. I. A. 第7回国内会議報告)、Mediserve、Rome、295～301ページ、1991年)。米国などの国々をも計算に入れると、これらの数は増加し、1300万人以上がアルコール依存症である。アルコール中毒および真性アルコール依存症は、極めて高額な公的支出につながり(1991年以来、米国では1年につき約2000億ドルが費やされている)、患者に対しても、大きな社会的および心理学的損害の原因である。

#### 【0014】

心理学的種類の試み(集団療法など)に加えて、アルコール中毒症を治療するための既存の試みは、アルコール代謝に作用して、肝臓のアルデヒドデヒドロゲナーゼを阻害し、その結果、アルコール摂取の過程で生ずる好ましからざる現象すべてと共に、嘔吐を催させるアセトアルデヒドの濃度を上昇させる、ジスルフィラムやカルシウムカルバミドなどの医薬を用いるものである。

#### 【0015】

先行技術によれば、その誘導物がアルコール中毒症を治療するために用いられる唯一の植物は、Pueraria lobata (Radix puerariae) およびSalvia miltiorrhizaであり、これらは伝統的な漢方薬では極めて広範に用いられており、国際出願WO93/00896号およびWO96/35441号の内容を形成する。抽出物の使用に加え、これらの特許出願は、WO93/00896号においてはダイゼインおよびその半合成誘導体などの純粋な物質、またWO96/35441号においてはタンシノン(tanshinone) およびミルチロン(miltirone) などのジテルペ

ノイドの用途を請求の範囲に記載している。前述の副作用の発現を伴うアルコール脱水素酵素に対する効果は、イソフラボン誘導体に関しては明らかにされてきたものの、同じ機構は、ジテルペノイド化合物に関しては排除されてきた。さらには、国際出願WO 96/36332号は、アルコール消費の軽減におけるフォルスコリンの効果を開示した。

#### 【0016】

驚くべきことに、イソフラボングルコシドおよびB群大豆サポニンを決まった比率で含有する抽出物は、意図的なアルコール消費を減少させるうえで、有効に使用できることを見いだされた。これらの抽出物は、イソフラボン単独に比べてはるかに効果的であり、血漿アルコール濃度が変化しないままであることから、アルコール脱水素酵素を阻害する機構とは異なる機構で作用する。

#### 【0017】

前述の先行技術の他に、国際出願WO 96/10341号は、実質的に大豆種子の純粋な胚軸を含有する食品および健康食品を開示している。抽出手順および、本発明におけるイソフラボンとサポニンとの比率については、何ら言及していない。

#### 【0018】

米国特許第4,428,876号は、マメ科の植物からサポニンおよびフラボノイドを単離する方法を開示している。そこに開示されている0.4%水酸化ナトリウム水溶液による大豆の抽出は、本発明とは異なる最終抽出物をもたらす。ここでも、本発明におけるようなイソフラボンとサポニンとの比率については、何ら言及していない。

#### 【0019】

J P 59088064は、サポニンのみの単離および用途を対象としている。同じものが、ドイツ特許第3400258号に出願されている。同様に、J P 61036225は、サポニンの単離および精製を対象とし、J P 62005917は、イソフラボンを全く含まない純粋なサポニンの調製を対象としている。J P 4036242は、抗炎症化合物として、純粋なサポニンまたは高いサポニン／イソフラボン比率を有する抽出物の調製に関係している。

## 【0020】

欧州特許出願公開 EP-A-426998号は、大豆からのイソフラボン、特に、ゲニスチンおよびダイジンマロン酸エステルの調製を開示している。サポニンの抽出およびイソフラボンとサポニンとの比率については言及していない。

## 【0021】

JP 63245648は、食物を食用に適さないようにしている苦みの成分と考えられているサポニンおよびイソフラボンをまったく含まない大豆食品素材の調製を対象としている。

## 【0022】

Mark Messina他、Journal of the National Cancer Institute、83巻、8号、541～546ページ、1991年4月17日は、科学文献においてすでに報告されている癌の危険の軽減における大豆製品の役割を対象としている。しかしながら、この資料および他の文献はいずれも、本発明の比率でサポニンおよびイソフラボンを含有する抽出物について言及してなく、その特殊な抽出物によって得られる薬理学的効果についても触れていない。

## 【0023】

したがって、本発明は、イソフラボングルコシドの1重量部当たり、0.6から1.5重量部、好ましくは1重量部のB群大豆サポニンを含有し、抽出物のイソフラボングルコシドの含有量は少なくとも13重量%である抽出物に関する。

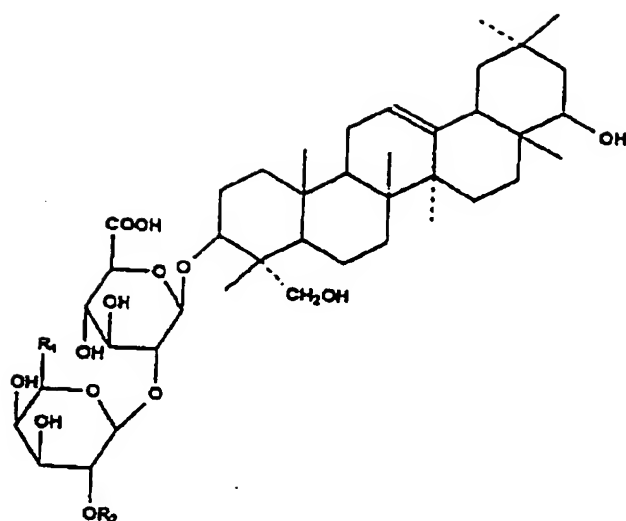
## 【0024】

HPLC-MS分析によって示されるように、イソフラボン成分の活性に対し有益な効果を有するB群大豆サポニンは、以下の構造を有する。

## 【0025】

## 【化3】

(11)



	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
大豆サポニンV	CH <sub>2</sub> OH	グルコース
大豆サポニンI I 異性体	CH <sub>3</sub>	アラビノース
大豆サポニンI	CH <sub>2</sub> OH	ラムノース
大豆サポニンI I	H	ラムノース
大豆サポニンI I I	CH <sub>2</sub> OH	H
大豆サポニンI V	H	H

## 【0026】

本発明は、さらに、以下の工程を含むことを特徴とする、上に定義した抽出物を製造する方法に関する。

## 【0027】

- a) 脂肪族アルコールまたはこれらのアルコールと水との混合物による、完熟大豆または油を含まない大豆粉末の抽出、
- b) 工程 a) による抽出物の濃縮、
- c) 脂肪族炭化水素で処理することによる、油状および親油性物質からの工程 b) の濃縮抽出物の精製、
- d) 水と混合しない脂肪族アルコールによる活性成分の抽出、
- e) 工程 d) による抽出物の濃縮および乾燥。

## 【0028】

特には、本発明の抽出物は、B群大豆サポニンおよびイソフラボングルコシドを3:2から2:3の相互比率で含有する完熟大豆または油を含まない大豆粉末を、脂肪族アルコール単独、あるいは、水との混合物、好ましくは、95%純度アルコール等のエタノール／水の混合物で、抽出することによって製造することができる。抽出物の濃縮および脂肪族炭化水素（例えば、n-ヘキサンまたはn-ヘプタン）で処理することによる油状および親油性物質の精製の後、n-ブタノール、イソブタノールおよびイソアミルアルコールなどの水と混合しない脂肪族アルコールで活性成分を抽出する。小量まで濃縮した後、有機相を減圧下で乾燥する。本発明は、さらに、前記方法の改良形態にも関し、そのでは、工程b)またはc)の後に、濃縮したアルコール抽出物に以下の工程d')を施し、続いて工程e)に供する。

## 【0029】

d') 活性成分のポリスチレンベースの吸着樹脂への吸着；樹脂の水洗；エタノールによる活性成分の溶離。

## 【0030】

この修正形態によれば、本発明の代表的な抽出物は、植物材料の濃縮したアルコール抽出物中に存在する活性成分（イソフラボンおよびサポニン）の、デュオライトまたは任意のXAD、特にXAD1180などのポリスチレンベースの吸着樹脂への微酸性pHによる吸着；および樹脂カラムを注意深く水で洗い流して塩および他の不活性成分を除去した後のエタノールによるイソフラボンおよびB群大豆サポニン混合物の溶離によって製造することができる。

## 【0031】

これらの条件の下で得られる抽出物は、用いる植物材料の品質に応じ、13から17重量%のイソフラボン、ならびにイソフラボングルコシドの1重量部当たり0.6から1.5重量部のB群大豆サポニンを含有する。この抽出物は、抽出物に固有な活性にとって不可欠であることが判明している大量のポリフェノール物質をも含有している。

## 【0032】

上述した方法ならびにその改良の実施形態は、以下の工程を含む。

【0033】

- f) 工程 e) の抽出物を、水と混合するアルコールおよび水の混合物に懸濁し、水と混合しない非プロトン性溶媒で希釈する、
- g) 工程 f) の混合物を加熱して、完全に溶解させ、室温に放置する、
- h) ろ過により、沈殿する B 群大豆サポニンを採取する、
- i) 水相から有機相を分離し、有機相を濃縮して乾燥し、イソフラボン成分を製造する、そして
- j) 工程 h) のサポニンおよび工程 i) のイソフラボンを混合し、抽出物を生成させる。

【0034】

したがって、本発明の抽出物は、極めて高含有量のイソフラボングルコシドおよび前述の比率の B 群大豆サポニンとを特徴とする抽出物であっても、上述の方法またはその改良形態に従って得られる抽出物から好適に製造できる。この目的では、以下の手順に従うことができる。前記抽出物を、10 から 50 体積%の水を含む、エタノールまたはメタノールなどの水と混合するアルコール中に懸濁し、塩化メチレンまたは酢酸エチルなどの水と混合しない非プロトン性溶媒で希釈する。得られる不均一混合物を加熱して、抽出物を完全に溶かし、室温に放置すると、B 群大豆サポニンを沈殿させることができる。90%以上の純度を有するサポニンを、ろ過によって採取する。80%以上の純度を有するイソフラボン成分は、有機相を分離して、これを蒸発させ、次いで乾燥することにより水性母液から得られる。次いで、イソフラボンおよびサポニンを混合して、可能な限り高含有量のイソフラボングルコシド、ならびにイソフラボングルコシドの 1 重量部当たり 0.6 から 1.5 重量部の B 群大豆サポニンを有する抽出物を得ることができる。

【0035】

本発明による方法の個々のプロセス工程を遂行するために好ましい条件は、以下の通りである。この場合、体積による部の計量単位は、1 (リットル)、重量による部の計量単位は kg (キログラム) である。

## 【0036】

工程 a : 植物材料は、生物資源 1 重量部当たり 1.2 から 1.7 倍容量の溶媒で抽出することが好ましい。抽出温度は、好便には 55℃以上である。各抽出は、好適には、4 時間未満の間に行う。エタノールの他に適当な溶媒は、中でも、メタノール、プロパノールおよびイソプロパノールである。これらの溶媒は、10% までの水を含むことができる。

## 【0037】

工程 b : 抽出物は、好ましくは 50℃以下の温度において減圧下で濃縮する。抽出物は、好ましくは、65 から 75 % のアルコール含有量となるまで濃縮する。

## 【0038】

工程 c : 精製は、好適には、植物材料の 1 重量部当たり 0.3 から 0.6 倍容量の脂肪族炭化水素を用いて行う。適切な手法は、油状および親油性の物質を抽出する手法である。

## 【0039】

工程 d : 活性化化合物は、好ましくは、一抽出当たり、植物材料 1 重量部を基に算出して、0.2 から 0.4 倍容量の水と混合しないアルコール性溶媒で抽出する。抽出は、3 回行うのが好ましい。

## 【0040】

工程 e : 工程 d の抽出物を、好ましくは 50℃以下の温度において減圧下で濃縮する。

## 【0041】

工程 f : 工程 e) の抽出物を、2 : 8 から 3 : 7 v o l / v o l の範囲のアルコール／水比率を用い、5 から 10 倍容量（抽出物 1 部あたり）の水溶性アルコールに懸濁することが好都合である。非プロトン性の水と混合しない溶媒は、工程 e の抽出物 1 重量部に対して、2 から 5 倍容量で用いることが好都合である。

## 【0042】

工程 g : 完全な溶解を達成するため、混合物を加熱し還流を維持することが好都合である。次いで、混合物を室温に 1.5 から 2.4 時間維持することが好ましい。

## 【0043】

工程 i : 有機相は、30℃以下の温度において減圧下で蒸発させることにより濃縮することが好都合である。

## 【0044】

工程 j : 工程 h のサポニンおよび工程 g のイソフラボングルコシドを用い、サポニンおよびイソフラボングルコシドを1 : 1の比率で含有するアルコール溶液を調製することが好ましく、次いでこの溶液を50℃以下の温度において減圧下で濃縮乾固することが好都合である。

## 【0045】

イソフラボンおよびB群大豆サポニンの量は、Supelco-Sil LC-ABZカラム(250mm×4.6mm)、5μm、および、A) H<sub>2</sub>O (CF<sub>3</sub>COOH 0.01%)、B) アセトニトリル (CF<sub>3</sub>COOH 0.01%) およびC) メチルアルコール (CF<sub>3</sub>COOH 0.01%) からなるグラジエントを用いる3成分溶離媒質を用いて、HPLC分析によって決定する。個々の成分は、サーモスプレーインターフェースを介してHPLCと組み合わせた質量分析法により同定および識別ができる。

## 【0046】

本発明による抽出物は、それらの特有の作用によって、従来から知られている抽出物とは区別される。

## 【0047】

更年期障害に関しては、のぼせ、不眠症およびうつ病が、更年期に女性が病む最も頻度の高い更年期症状である。それらは、卵巣活性の減少または閉止、したがって卵胞ホルモン産生の減少および黄体化ホルモン (LH) および卵胞刺激ホルモン (FSH) 産生の増加とを随伴している。

## 【0048】

最近の研究 (Duker E. M. 他、Planta. med.、57巻、420ページ、1991年) は、LHの一時的増加と卵巣切除後の雌性ラットの皮膚における温度変化との間の関連性を報告している。LH濃度とのぼせとの間の



関係は、雌性ラットの場合ばかりでなく、女性でも認められており、LH分泌量は、活性な内分泌化合物の精神神経的／内分泌効果の検討にとって、適当なパラメータとみなすことができることを示唆している。

#### 【0049】

表1は、卵巣切除した雌性ラットを2つの別々の分画（イソフラボンおよびB群大豆サポニン）および本発明による抽出物で処置した場合に得られる結果を示している。

#### 【0050】

【表1】

表1：大豆抽出物を経口投与した卵巣切除雌性ラットの血漿中黄体化ホルモン（LH）濃度

投与生産物	投与量 (mg/kg/日)	LH (ng/ml)
基剤	10ml/kg	6.2 ± 0.01
B群大豆サポニン	1,000	5.8 ± 0.02
大豆イソフラボン	1,000	3.4 ± 0.001
実施例1で調製した大豆抽出物	1,000	2.1 ± 0.001
実施例3で調製した大豆抽出物	1,000	1.3 ± 0.001

#### 【0051】

雌性ラットは、知られている方法によって卵巣切除を施した。術後の15日間、動物を、1日1回の経口投与により試験物質で15日間処置した。最終処置の3時間後に、動物を殺した。その後、直ちに血液を遠心分離し、得られた血清をNiswender他（Proc. Soc. Exp. Biol. Med.、128巻、807ページ、1986年）に記載される方法に従い、ラジオイムノアッセイによるLHの測定まで、-25℃で保存した。

#### 【0052】

見られるように、本発明の抽出物を投与すると、統計学的に有意なLHの減少がもたらされ、それは、個々の成分の総和として得られる減少より著しかった（

相乗効果)。

### 【0053】

健康な動物の反復処置で用いた抽出物は、雄性動物の器官または器官系に巨視的または微視的な変化をもたらさず、一方、雌性動物においては、子宮および骨格重量を変化させ、それらの卵胞ホルモン活性を確認している。

### 【0054】

本発明の抽出物を、自然に生じたか外科的原因であるかに関係なく、更年期の女性に投与したところ、処置から僅か数日の内に、血漿LH濃度を修正し、のぼせまたはうつ病などの更年期障害を軽減し、また、長期にわたる処置の間、骨の鉱質除去を減少させた。

### 【0055】

本発明の抽出物はまた、顕著な抗増殖活性を有している。表2は、卵巢腫瘍細胞系(OVCA 433)に対する抗増殖活性を示す。

### 【0056】

【表2】 表2：卵巢腫瘍細胞系(OVCA 433)に対する、  
in vitroにおける大豆抽出物の抗増殖活性

混合物	IC <sub>50</sub> μM
B群大豆サポニン	6.2
大豆イソフラボン	4.5
実施例1により調製された大豆抽出物	1.6
実施例3により調製された大豆抽出物	1.1

### 【0057】

細胞は、子ウシ血清ならびに培地を無菌に保つためにペニシリン200単位／ml添加した最小量の基本培地で、単層培養に培養した。試験の再現性のために、細胞を毎週トリプシン処理し、 $8 \times 10^4$ 細胞／mlの濃度でプレートに塗布し、5%CO<sub>2</sub>および湿気を含む空気雰囲気中、37℃でインキュベートした。

化合物の活性を評価するため、細胞を、最小量の基質中、 $1 \times 10^5 / \text{ml}$ の濃度でウエル (Falcon 3046、Becton Dickinson NY) 中に加えた。24時間後、基質を新たな基質で置換し、無水エタノールに溶かした化合物を加えた。対照は、試験される活性化合物を含まない希釈剤で同様に処理した。72時間の試験期間の間、24時間間隔で前述の処置を繰り返した。細胞増殖の阻害は、対照の増殖を「処置」試験と比較して、細胞の直接計数によって評価した。示されるように、本発明の抽出物は、それらの成分の抗増殖活性の総和に比べて高い抗増殖活性を有していた (相乗作用)。本発明の混合物は、文献に報告されている通常の状態に従って胸腺欠損ヌードマウスに移植された腫瘍のサイズを測定することによって検証されるように、*in vivo*における細胞増殖を阻害した。10から500mg/kgの範囲の投与量で動物を処置することにより、検討された腫瘍の顕著な変性を引き起こし、高い割合の個体で腫瘍の消失にまで至った。

#### 【0058】

アルコール消費に対する抑制効果に関しては、「Sardinianアルコール嗜好性」(Sp)種のアルコール消費ラット (Fadda F.、Mosca E.、Colombo G.、Gessa G. L.、Alcohol preferring rats; Genetic sensitivity to alcohol-induced stimulation of dopamine metabolism、Physiol. Behav.、47巻、727ページ、1990年)を用いて測定した。これらの動物は、アルコールと水を自由に選択させると体重1kgあたり1日6から7gのアルコールを消費し (水とアルコールの比率は2:1以上)、近年これらの動物を用いて、様々な物質の自発的アルコール消費に対する効果を測定することに成功している。例えば、Balakleevsky A.、Colombo G.、Fadda F.、Gessa G. L.、Ro 19-4603、a benzodiazepine receptor inverse agonist、attenuates voluntary ethanol consumption in rats selectively bred for high ethan

ol preference、Alcohol Alcohol、25巻、449～452ページ、1990年；Fadda F.、Garau B.、Colombo G.、Gessa G. L.、Isradipine and other calcium channel antagonists attenuate ethanol consumption in ethanol-preferring rats、Alcoholism: Clinical and Experimental Research、16巻（3号）、449～452ページ、1992年を参照されたい。

【0059】

動物は、通常の飼育条件に置き、水（常備）と1日あたり4時間与えられる（すなわち、昼／夜サイクルの暗所の始めの4時間）アルコール（10% vol / vol 溶液）を自由に選択できるようにした。消費された水およびアルコールの量は、毎日同時刻に記録した。餌は自由に与えた。アルコールおよび水を安定的に消費するようになった後、抽出物を、1000mg / kg の投与量で水に懸濁させ、1日1回、2ml / kg の体積を7日間連続して経口投与した。対照については、同一体積の希釈剤を用いた。処置の終了後、アルコール消費量を、処置前の値に戻るまで記録した。

【0060】

表3は、アルコール消費に対する大豆抽出物1000mg / kg の反復経口投与の効果を示している。

【0061】

【表3】

表3-Sp (Sardinianアルコール嗜好) におけるアルコール消費に対する大豆抽出物の反復経口投与の効果

混合物	投与量 (mg/kg)	アルコール消費 (g/kg)									
		1日	2日	3日	4日	5日	6日	7日	8日	9日	10日
基剤	2ml/kg	2.9±0.1	2.9±0.2	2.8±0.3	2.9±0.2	2.6±0.2	3.0±0.1	2.9±0.3	2.9±0.1	2.8±0.2	2.6±0.2
B群大豆サポニン	1000	2.8±0.1	2.8±0.3	2.9±0.2	2.7±0.3	2.2*± 0.1	2.2*± 0.1	2.6±0.2	2.7±0.2	2.9±0.1	3.0±0.2
大豆イソフラボン	1000	2.6±0.2	2.9±0.2	2.8±0.1	2.9±0.3	1.9*± 0.2	1.9*± 0.2	2.0*± 0.1	1.9*± 0.1	2.3±0.2	2.6±0.3
実施例1に従って 製造された大豆抽 出物	1000	3.0±0.2	2.9±0.1	2.9±0.3	2.0*± 0.1	1.8*± 0.1	1.6**± 0.1	1.4**± 0.2	1.5**± 0.1	2.0±0.2	2.4±0.3
実施例8に従って 製造された大豆抽 出物	1000	2.8±0.2	2.8±0.3	3.0±0.3	2.1*± 0.1	1.6**± 0.1	1.7**± 0.1	1.2**± 0.2	1.2**± 0.1	1.9*± 0.2	2.2±0.3

\*p&lt;0.05, \*\*p&lt;0.01;

基剤処置の動物に対して、多重検定を行うためのDunnnettのt-テスト

【0062】

表3は、大豆抽出物がアルコール消費を顕著に減少させるとの結論を下させる

。アルコール消費の減少は、7日の処置期間の間は一定に保たれ、処置終了後に減少する。さらに、アルコール消費の減少は、個々の成分の効果の総和によって得られる減少より大きかった（相乗効果）。

### 【0063】

したがって、本発明はまた、活性成分として先に定義した抽出物を含有する医薬組成物にも関する。特に、本発明は、閉経前および閉経後症状を予防または治療するためのこの抽出物を含有する医薬組成物、女性の乳癌および男性の前立腺癌を予防および治療するためのこの抽出物を含有する医薬組成物、ならびにアルコール中毒症の予防または治療をするためのこの抽出物を含有する医薬組成物に関する。

### 【0064】

本発明の生産物または抽出物は、それらの溶解度に適合してすぐに使用できる溶液、流体または液体を調製するための、錠剤、軟ゼラチンまたは硬ゼラチンカプセル剤、顆粒粉末剤に、適当な方法で製剤化することができる。本発明による抽出物の投与量は、単回または反復投与の場合には、1日あたり30mgから500mgの範囲であり、1日当たり2回投与で200mgが好ましい。経口剤が投与に好都合な剤形である。

### 【0065】

以下の実施例は、本発明の一例を示すものである。

### 【0066】

実施例1—イソフラボン含有量15重量%およびイソフラボングルコシド/B群大豆サポニン比率1:1.5を有する大豆抽出物の、溶媒を用いる精製による製造

イソフラボングルコシド0.2%およびB群大豆サポニン0.3%を含有する油を含まない大豆粉末10kgを、95%のエチルアルコール30lにより五度還流する。アルコール抽出物を混ぜ、減圧下で5lまで濃縮する。濃縮物を水1.5lで希釈し、n-ヘキサン5lで四度抽出する。ヘキサン相を捨て、濃縮されたアルコール相をn-ブタノール2.5lを用いて四度抽出する。有機相を濃縮し、減圧下で乾燥する。イソフラボン含有量15重量%およびB群大豆サポニ

ン含有量22.5重量%を有する抽出物133gが得られる。

#### 【0067】

本実施例の方法によって得られる抽出物のHPLC図を、図1に示す。

実施例2—イソフラボン含有量15重量%およびイソフラボングルコシド／B群大豆サポニン比率1：1.5を有する大豆抽出物の、ポリスチレン樹脂を用いる精製による製造

実施例1において製造した水性濃縮物は、アルコール相の濃縮物から樹脂状残渣を溶解するため、n-ブタノールによる抽出を行わず、代わって、ポリエトキシ化ひまし油（Cremophor（登録商標））で処理する。次いで、精製水（51）に懸濁し、XAD1180樹脂のカラムにかける。そして、塩類、糖類および表面活性剤を完全に除去するため、カラムを水で洗い流し、その後、95%エチルアルコール約101で溶離する。このエタノール溶離液を濃縮し、乾燥すると、実施例1で得られた抽出物と同一の組成を有する抽出物130gが得られる。

#### 【0068】

実施例3—イソフラボン含有量43重量%およびイソフラボングルコシド／B群大豆サポニン比率1：1を有する大豆抽出物の製造

実施例1または2において得られた抽出物200gを、エチルアルコール20%の水溶液11に懸濁し、酢酸エチル0.51で希釈する。懸濁液は、完全に溶解するまで、激しく攪拌しつつ、還流加熱を施し、その後、一晩の間放置する。析出したサポニン（38g、純度93%）は、ろ過によって単離し、酢酸エチルおよび水を含有する水性母液は互いを分別する。有機相は減圧下で濃縮し、乾燥する。イソフラボンおよびサポニンを1：1の重量比率で含有する調製物を得る目的で、純度81%のイソフラボン残渣37gをエチルアルコール11に溶かし、結晶性サポニン32gを混合する。アルコール性溶液を減圧下で濃縮乾固すると、イソフラボングルコシド43重量%およびB型大豆サポニン43重量%の含有量を有する抽出物69gとなる。

#### 【0069】

実施例4—大豆抽出物を含有する硬ゼラチンカプセル剤の製造

## 【0070】

## 【表4】

実施例1に従って製造された大豆抽出物	200.0mg
乳糖	67.5mg
微結晶セルロース	22.5mg
コロイド状二酸化ケイ素	3.0mg
クロスカルメロースナトリウム（カルボキシメチルセル ロースナトリウムの架橋ポリマー）	21.0mg
タルク	8.0mg
ステアリン酸マグネシウム	3.0mg
実施例5－大豆抽出物を含有する錠剤の製造	

## 【0071】

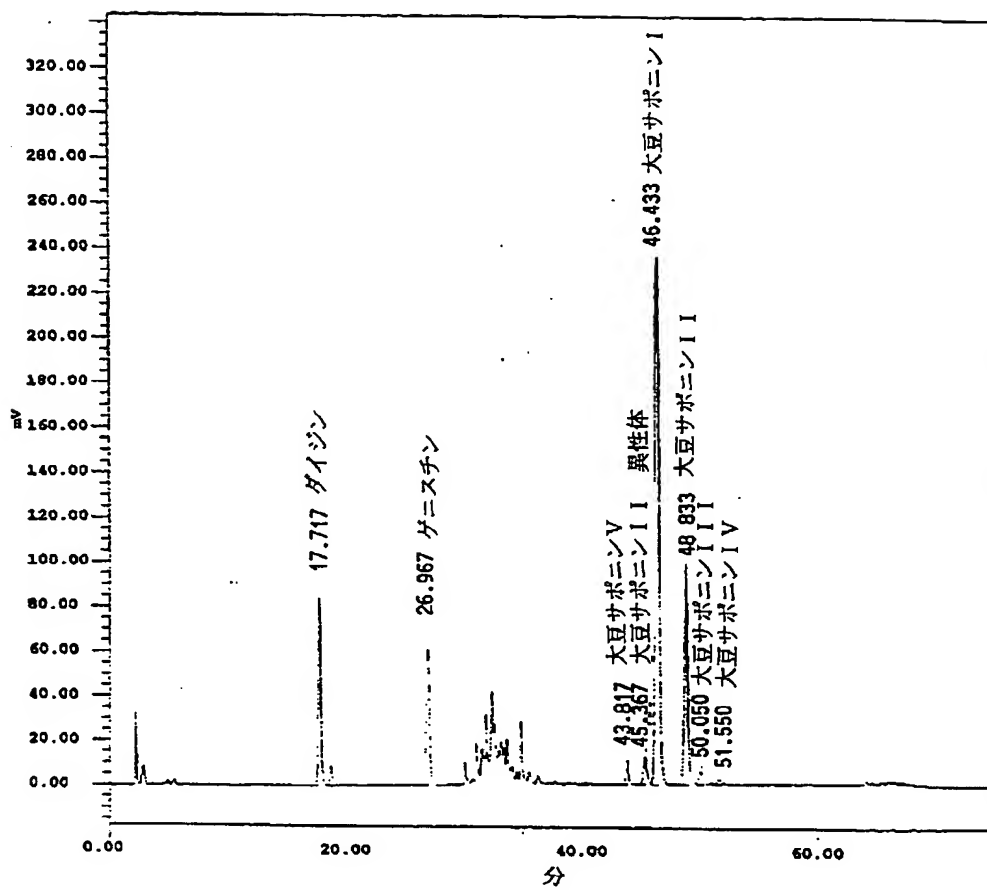
## 【表5】

実施例3に従って製造された大豆抽出物	400.0mg
大豆多糖類	155.5mg
微結晶セルロース	57.0mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	12.0mg
硬化植物油	19.5mg
コロイド状二酸化ケイ素	3.0mg
ステアリン酸マグネシウム	3.0mg



【図 1】

Figure1



【手続補正書】 特許協力条約第34条補正の翻訳文提出書

【提出日】 平成12年1月28日 (2000. 1. 28)

【手続補正1】

【補正対象書類名】 明細書

【補正対象項目名】 特許請求の範囲

【補正方法】 変更

【補正内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】 イソフラボングルコシド1重量部当たり0.6から1.5重量部のB群大豆サポニン含有量で、抽出物のイソフラボングルコシド含有量が少なくとも13重量%であることを特徴とする、大豆抽出物。

【請求項2】 イソフラボングルコシド1重量部当たり1重量部のB群大豆サポニン含有量であることを特徴とする、請求項1に記載の大豆抽出物。

【請求項3】 請求項1または2に記載の抽出物を製造するための方法であって、

a) B群大豆サポニンおよびイソフラボングルコシドを3:2から2:3の相対比率で含有する完熟大豆または油を含まない大豆粉末を、脂肪族アルコールまたはこれらのアルコールと水との混合物によって抽出する工程と、

b) 工程a)の抽出物を濃縮する工程と、

c) 脂肪族炭化水素で処理することにより、油状および親油性物質から工程b)の濃縮抽出物を精製する工程と、

d) 水と混合しない脂肪族アルコールによって活性成分を抽出する工程と、

e) 工程d)の抽出物を濃縮し、乾燥する工程とを含むことを特徴とする方法

。

【請求項4】 請求項3に記載の方法の改良形態であって、

工程b)または工程c)の後に、濃縮したアルコール抽出物を、

d') 活性成分をポリスチレンベースの吸着樹脂へ吸着させ、

樹脂を水で洗い流し、エタノールで活性成分を溶離する工程に供し、工程e)

に続ける改良形態。

【請求項5】 請求項3または4に記載の方法であって、

f) 工程e)の抽出物を、水と混合するアルコールおよび水の混合物に懸濁し、水と混合しない非プロトン性溶媒でそれを希釈するステップと、

g) 工程f)の混合物を加熱し、完全に溶解させ、室温にそれを放置する工程と、

h) ろ過により、沈殿するB群大豆サポニンを採取する工程と、

i) 水相から有機相を分離し、有機相を濃縮し、それを乾燥し、イソフラボン成分を製造する工程と、

j) 抽出物を調製するため、工程h)のサポニンおよび工程i)のイソフラボンを混合する工程、これらの付加的な工程を含む方法。

【請求項6】 活性成分として、請求項1または2に記載の抽出物を含有する医薬組成物。

【請求項7】 閉経前および閉経後症状を予防または治療するための請求項6に記載の医薬組成物。

【請求項8】 癌を予防または治療するための請求項6に記載の医薬組成物。

【請求項9】 女性における乳癌を予防または治療するための請求項6または8に記載の医薬組成物。

【請求項10】 男性における前立腺癌を予防または治療するための請求項6または8に記載の医薬組成物。

【請求項11】 アルコール中毒症を予防または治療するための請求項6に記載の医薬組成物。

【手続補正書】

【提出日】平成12年9月4日（2000. 9. 4）

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】図面の簡単な説明

【補正方法】変更

【補正内容】

【図面の簡単な説明】

【図1】

実施例1の抽出方法によって得られる大豆抽出物のHPLC図を示す。

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Int. Application No  
PCT/EP 98/04770

 A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 6 A61K35/78

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 013, no. 049 (C-565), 3 February 1989 & JP 63 245648 A (AJINOMOTO CO INC; OTHERS: 01), 12 October 1988 cited in the application see abstract	1-3
X	--- PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 010, no. 194 (C-358), 8 July 1986 & JP 61 036225 A (AIRIN:KK), 20 February 1986 cited in the application see abstract --- -/-	3,4

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex

## \* Special categories of cited documents:

 "A" document defining the general state of the art which is not  
considered to be of particular relevance

 "E" earlier document but published on or after the international  
filing date

 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or  
which is cited to establish the publication date of another  
citation or other special reason (as specified)

 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or  
other means

 "P" document published prior to the international filing date but  
later than the priority date claimed

 "T" later document published after the international filing date  
or priority date and not in conflict with the application but  
cited to understand the principle or theory underlying the  
invention

 "X" document of particular relevance; the claimed invention  
cannot be considered novel or cannot be considered to  
involve an inventive step when the document is taken alone

 "Y" document of particular relevance; the claimed invention  
cannot be considered to involve an inventive step when the  
document is combined with one or more other such docu-  
ments, such combination being obvious to a person skilled  
in the art.

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 November 1998

Date of mailing of the international search report

18/11/1998

Name and mailing address of the ISA

 European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-9016

Authorized officer

Rempp, G

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Int. .onal Application No  
 PCT/EP 98/04770

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 011, no. 184 (C-427), 12 June 1987 & JP 62 005917 A (AIRIN:KK), 12 January 1987 cited in the application see abstract ---	3,4
X	EP 0 426 998 A (NESTLE SA) 15 May 1991 cited in the application see page 3, line 56 - page 4, line 58 ---	3
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 016, no. 207 (C-0941), 18 May 1992 & JP 04 036242 A (FUJI OIL CO LTD), 6 February 1992 cited in the application see abstract ---	3
X	MARK MESSINA ET AL.: "THE ROLE OF SOY PRODUCTS IN REDUCING RISK OF CANCER" JOURNAL OF THE NATIONAL CANCER INSTITUTE, vol. 83, no. 8, 17 April 1991, pages 541-546, XP002056624 cited in the application see the whole document ---	1-6,8-10
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 095, no. 010, 30 November 1995 & JP 07 173148 A (KIKKOMAN CORP), 11 July 1995 cited in the application see abstract ---	
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 097, no. 003, 31 March 1997 & JP 08 291191 A (KIKKOMAN CORP), 5 November 1996 cited in the application see abstract ---	
A	WO 93 23069 A (KELLY GRAHAM EDMUND) 25 November 1993 cited in the application ---	
A	WO 93 00896 A (ENDOWMENT RES INHUMAN BIOLOGY) 21 January 1993 cited in the application -----	

I

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int. Patent Application No.  
PCT/EP 98/04770

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0426998 A	15-05-1991	CH 679584 A	13-03-1992
		CA 2029121 A	11-05-1991
		DK 426998 T	11-10-1993
		EP 0478003 A	01-04-1992
		JP 3170495 A	24-07-1991
		SG 78694 G	14-10-1994
		US 5141746 A	25-08-1992
WO 9323069 A	25-11-1993	AU 683838 B	27-11-1997
		AU 4052593 A	13-12-1993
		CA 2136233 A	25-11-1993
		EP 0656786 A	14-06-1995
		JP 7506822 T	27-07-1995
		NO 944435 A	18-11-1994
		NZ 252051 A	28-10-1996
WO 9300896 A	21-01-1993	US 5204369 A	20-04-1993
		AU 2308592 A	11-02-1993
		CA 2112703 A	02-01-1993
		EP 0592583 A	20-04-1994
		FI 935954 A	14-02-1994
		JP 7500316 T	12-01-1995
		NO 934911 A	28-02-1994
		US 5624910 A	29-04-1997

## フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テーマコート* (参考)
A 6 1 P 35/00		A 6 1 P 35/00	

(31)優先権主張番号 1 9 7 3 2 8 2 2 . 9  
(32)優先日 平成9年7月30日(1997. 7. 30)  
(33)優先権主張国 ドイツ (DE)  
(81)指定国 EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW  
Fターム(参考) 4C086 AA01 AA02 EA08 EA11 MA01  
NA14 ZA01 ZC03  
4C088 AB59 AC04 BA09 BA10 CA08  
NA14 ZA01 ZB26 ZC03